

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 37/02, 47/14, 9/20, 9/48		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/23733 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. Oktober 1994 (27.10.94)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/01228 (22) Internationales Anmeldedatum: 20. April 1994 (20.04.94) (30) Prioritätsdaten: P 43 12 728.2 20. April 1993 (20.04.93) DE P 44 12 201.2 8. April 1994 (08.04.94) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. RENTSCHLER ARZNEIMITTEL GMBH & CO. [DE/DE]; Mittelstrasse 18, D-88471 Laupheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FLECK, Monika [DE/DE]; Finkenweg 3, D-88471 Laupheim (DE). NEUER, Klaus [DE/DE]; Gartenstrasse 5, D-88477 Schwendi (DE). WALCH, Hatto [DE/DE]; Weißdorn Weg 10, D-88471 Laupheim (DE). (74) Anwälte: SCHWABE, Hans-Georg usw.; Stuntzstrasse 16, D- 81677 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: CA, CZ, FI, HU, JP, NO, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: NEW CYCLOSPORINE-CONTAINING PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR ORAL ADMINISTRATION (54) Bezeichnung: NEUE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN ZUR ORALEN VERABREICHUNG ENTHALTEND CY- CLOSPORIN (57) Abstract <p>New cyclosporine-containing, oral administration pharmaceutical compositions are easy to produce and have a good bioavailability. Besides cyclosporine as active substance, these compositions contain an alkylene polyether or polyester, and may optionally contain an alkylene polyol, an alkylene glycol, a polyalkylene glycol, an alkyl diether or partial ether of a low molecular mono- or polyoxyalkane diol and/or a vegetable oil or its hydrogenated or hydrolysed product.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft neue cyclosporinhaltige orale pharmazeutische Zubereitungen. Die neuen pharmazeutischen Zubereitungen sind einfacher herzustellen und verfügen über eine gute Bioverfügbarkeit. Die Zubereitungen enthalten neben dem Wirkstoff Cyclosporin einen Alkylpolyether oder -ester. Fakultativ kann ein Alkylpolyol, ein Alkylenglykol, ein Polyalkylenglykol, ein Alkyldi- oder Teilether eines niedermolekularen Mono- oder Polyoxyalkandiol und/oder ein pflanzliches Öl oder dessen hydriertes oder hydrolysiertes Produkt enthalten sein.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

I
Beschreibung

Neue pharmazeutische Zubereitungen zur oralen Verabreichung enthaltend Cyclosporin

Die Erfindung betrifft neue pharmazeutische Zubereitungen für die orale Verabreichung enthaltend Cyclosporin als Wirkstoff.

Cyclosporine sind eine Klasse von Peptiden, die insbesondere als Immunsuppressiva verwendet werden. Darüber hinaus ist bekannt, daß Cyclosporine eine entzündungshemmende und antiparasitäre Wirkung aufweisen. Der Einsatz der Cyclosporine ist daher nicht nur auf Immunsuppressiva beschränkt, sondern betrifft alle entzündlichen Erkrankungen einschließlich verschiedener Autoimmunerkrankungen sowie weitere entzündliche Zustände, insbesondere entzündliche Zustände in denen Autoimmunprozesse eine Rolle spielen. Zu den vorgenannten entzündlichen Zuständen zählen insbesondere auch die arthritischen Erkrankungen wie z. B. rheumatoide Arthritis sowie rheumatische Erkrankungen. Als antiparasitäres Mittel können Cyclosporine z. B. zur Behandlung von Protozoeninfektionen wie z. B. Malaria eingesetzt werden.

Cyclosporine sind stark hydrophobe Substanzen, mit der Folge, daß es schwierig ist, sie einfach zu pharmazeutischen Zubereitungen zu verarbeiten, die weiterhin eine ausreichende Bioverfügbarkeit gewährleisten. Der letztere Aspekt ist insbesondere im Hinblick darauf wichtig, weil die Cyclosporine nephrotoxische Nebenwirkungen von wesentlicher Bedeutung besitzen. Bislang vorgeschlagene cyclosporinhaltige pharmazeutische Zubereitungen basieren auf der Verwendung eines Alkohols und/oder Ölen oder ähnlichen Vehikeln in Verbindung mit einem oberflächenaktiven Mittel. Derartige Zubereitungen sind z. B. aus der DE-OS 29 07 460 bekannt. Die Verwendung derartiger flüssiger Zusammensetzungen ist jedoch von einer Reihe von Nachteilen und Schwierigkeiten begleitet. Die Verwendung von Ölen oder damit vergleichbaren Trägerstoffen auf Ölbasis führt insbesondere bei längerer Anwendungszeit im Rahmen einer Langzeittherapie zu Geschmacksbeeinträchtigungen. Da zur Lösung des Wirkstoffs ein hoher Alkoholanteil erforderlich ist, bedingt dies, daß zudem dem Patienten permanent Alkohol zugeführt wird und bei Verdampfen des Alkohols im Rahmen eines längeren Gebrauchs fällt der Wirkstoff aus. Auch der Versuch, derartige Zubereitungen in form von Weichgelatine kapseln anzubieten, führte aufgrund des damit verbundenen erhöhten Aufwandes zu keiner zufriedenstellenden Lösung.

Die DE-OS 40 03 844 schlägt ein Zubereitungssystem vor, das neben dem Wirkstoff einen Fettsäuresaccharidmonoester und ein Verdünnungsmittel oder Trägerstoff enthält, mit dem es möglich sein soll, feste, halbfeste und flüssige Zubereitungen mit einem Gehalt an Cyclosporin in ausreichend hoher Konzentration zur Verfügung zu stellen, daß damit eine bequeme orale Verabreichung möglich ist und eine verbesserte Wirksamkeit zum Beispiel in bezug auf die Bioverfügbarkeitseigenschaften erreicht wird. Demnach enthalten diese Verabreichungsformen neben dem Wirkstoff mindestens zwei weitere Komponenten.

Die Anmelderin hat nun überraschenderweise ein Zubereitungssystem für die orale Verabreichung gefunden, mit dem es möglich ist, eine cyclosporinhaltige pharmazeutische Zubereitung für die orale Verabreichung zur Verfügung zu stellen, die neben dem Wirkstoff Cyclosporin lediglich eine Trägerkomponente enthält. Diese Komponente ist ein Alkylenpolyether oder -ester oder eine beliebige Mischung davon, worin das Trägersystem einen HLB-Wert von mindestens 10 aufweisen muß. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen ergeben eine Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs, der mindestens mit den besten bekannten cyclosporinhaltigen Zubereitungen vergleichbar ist.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen sind bei vergleichbar guter Bioverfügbarkeit wirtschaftlicher herzustellen, vermeiden geschmacksbeeinträchtigende Zusätze sowie den nachteiligen Alkoholgehalt und führen darüber hinaus zu einer verbesserten Patientencompliance in dem Sinne, daß die einzunehmende Zubereitungsform bei gleicher Wirkstoffkonzentration im Vergleich zu bekannten Zubereitungen im Gesamtgewicht reduziert ist.

Die Erfindung betrifft demnach pharmazeutische Zubereitungen zur oralen Verabreichung, die Cyclosporin als Wirkstoff enthalten und wie folgt zusammengesetzt sind:

- a) ein Cyclosporin als Wirkstoff,
- b) ein Alkylenpolyether oder -ester als Trägerstoff oder eine beliebige Mischung davon, wobei der HLB-Wert mindestens 10 ist.

Fakultativ können die erfindungsgemäßen Zubereitungen als weitere Komponente (c) ein Alkylenpolyol, ein Alkylenglykol, ein Polyalkylenglykol, einen C_{2-5} -Alkyldi- oder Teilether eines niedermolekularen Mono- oder Polyoxyalkandiols mit 2 bis 15 Kohlenstoffatomen enthalten und/oder ein pflanzliches Öl oder dessen hydriertes oder hydrolysiertes Produkt enthalten.

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Zubereitungen weitere bekannte, übliche und pharmazeutisch annehmbare Zusatzstoffe (d) wie sie auf dem Gebiet der Herstellung von oralen Zubereitungsformen bekannt sind, enthalten.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten in Gewichtsanteilen pro Gewichtsteil Wirkstoff 1 bis 50 Gewichtsteile von (b) bzw. 0,5 bis 20 Gewichtsteile von (c), bevorzugt pro 1 Teil Wirkstoff 5 bis 10 Gewichtsteile (b) bzw. 1 bis 10 Gewichtsteile (c) und insbesondere pro 1 Gewichtsteil Wirkstoff 5 Gewichtsteile (b) bzw. 1 Gewichtsteil (c).

Bei der Komponente (b) handelt es sich geeigneterweise um C_3 bis C_5 Alkylentriol-, insbesondere Glycerin, -ether oder -ester. Dazu zählen auch z.B. Umesterungsprodukte der Alkylentriolester mit anderen Mono-, Di- oder Polyolen sowie jene Substanzen, die in der DE-OS 40 03 844 unter dem Abschnitt "Komponente C'" beschrieben sind. Besonders vorteilhaft sind gesättigte polyglykolisierte Glyceride, die einen HLB-Wert von mindestens 10 aufweisen. Vorzugsweise werden die unter der Markenbezeichnung Gelucire (die Bezeichnung Gelucire ist ein Warenzeichen der Fa. Gattefossé bekannten gesättigten polyglykolisierten Glyceride verwendet und insbesondere die Gelucire^R 35/10, 44/14, 42/12, 50/13, 53/10 und beliebige Mischungen davon, wobei der HLB-Wert der verwendeten Trägerkomponente mindestens 10 ist.

Die fakultative Komponente (c) umfaßt z.B. Diether oder Teilether von niedermolekularen (C_{2-12}) Mono- oder Polyoxyalkandiolen wie sie in der DE-OS 39 30 928 im Abschnitt betreffend die Komponente 1.1. beschrieben sind. Die fakultative Komponente (c) umfaßt weiterhin C_{3-5} -Alkylenpolyole, C_{2-4} -Alkylenglykole, Poly-(C_{2-4} -alkylen)-glykole, und pflanzliche Öle sowie deren Hydrierungs- und/oder Hydrolyseprodukte, wie z. B. Ricinusöl, Olivenöl, Palmöl, Kokosöl, Maisöl, Sesamöl. Die Komponente (c) kann als Einzelsubstanz

oder in beliebigen Mischungen enthalten sein. Bevorzugte Beispiele für die Komponente (c) sind Glycerin, Propylenglykol und Polyalkylenglykole mit einem Molekulargewicht bis insbesondere 600, Transcutol und Ricinusöl und dessen hydrierte und hydrolysierte Produkte.

Bei den weiteren verwendbaren Zusatzstoffen handelt es sich um auf dem Gebiet der oralen Darreichungsformen übliche pharmazeutisch annehmbare Zusatzstoffe. Beispiele dafür sind die Freisetzung steuernde Stoffe, Verdickungsmittel, Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Geschmacksstoffe, Bindemittel, Gleitmittel und dergleichen. Der Anteil dieser Zusatzstoffe kann bis 50% der Gesamtzusammensetzung ausmachen, beträgt jedoch bevorzugt nicht mehr als 25 und insbesondere nicht mehr als 10% der Gesamtzusammensetzung.

Zur Verwendung in den erfindungsgemäßen Zubereitungen sind alle bekannten natürlichen und synthetischen Cyclosporine einschließlich ihre Analoge und Derivate geeignet. Beispiele für derartige Cyclosporine finden sich z. B. in der DE-OS 40 03 844 und DE-OS 40 05 190. Bevorzugt wird Cyclosporin A verwendet.

Zu den oralen Darreichungsformen zählen beispielsweise Flüssigkeiten, Granulate und feste Formen wie Tabletten und Kapseln, die nach den dem Fachmann bekannten und üblichen Verfahren hergestellt werden können.

Die erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen liegen üblicherweise als Einheitsdosisform vor und enthalten etwa 20 bis 200 mg, bevorzugt 50 oder 100 mg Wirkstoff, pro Einheitsdosis.

Die folgenden Beispiele dienen der weiteren Erläuterung der Erfindung.

- 5 -

Beispiele

1.	<u>Bestandteile</u>	<u>Anteil (mg)</u>
	Cyclosporin A	50,0
	Gelucir 53/10	300,0
	Gesamt	350,0
2.	Cyclosporin A	50,0
	Gelucir 44/14	250,0
	Propylenglykol	50,0
	Gesamt	350,0
3.	Cyclosporin A	50,0
	Gelucir 50/13	250,0
	Transcutol	75,0
	Gesamt	375,0
4.	Cyclosporin A	50,0
	Gelucir 44/14	250,0
	Gesamt	300,0
5.	Cyclosporin A	50,0
	Gelucir 50/13	250,0
	Propylenglykol	50,0
	Gesamt	350,0

- 6 -

6.	Cyclosporin A	50,0
	Gelucir 35/10	250,0
	Propylenglykol	25,0
	Gesamt	325,0
7.	Cyclosporin A	50,0
	Gelucir 53/10, 42/12	275,0
	Transcutol	50,0
	Gesamt	375,0
8.	Cyclosporin A	50,0
	Gelucir 42/12	300,0
	Glycerin	25,0
	Gesamt	375,0
9.	Cyclosporin A	50,0
	Gelucir 50/13	250,0
	Ricinusöl	75,0
	Gesamt	375,0

Herstellung: Die Zusammensetzungen der Beispiele 1 bis 9 werden dadurch hergestellt, daß die Komponente (b) unter Erwärmen, bevorzugt auf mindestens 60°C, geschmolzen und darin unter Rühren der Wirkstoff (a) gelöst wird. Gegebenenfalls wird der Schmelze die fakultative Komponente (c) zugesetzt.

Die erhaltenen Zubereitungen werden anschließend beispielsweise in flüssiger Form in Hartgelatinekapselformen gewünschter Größe in den gewünschten Konzentrationen abgefüllt. Die

Zusammensetzungen können auch in bekannter Weise zu Tabletten weiterverarbeitet werden. Dazu werden die Schmelzen wie oben beschrieben hergestellt. Die flüssigen Schmelzen werden ausgegossen und nach dem Erstarren mit einer Siebmaschine zerkleinert. Die so hergestellten Granulate werden mit den üblichen Hilfsstoffen wie Gleit- und Schmiermitteln, Sprengmitteln, Füllstoffen, Geschmackskorrigenzen usw. vermischt. Die fertigen Mischungen werden zu Tabletten mit dem gewünschten Gehalt an Cyclosporin verpreßt. Die Tabletten können ebenfalls mit einer Schutzhülle überzogen werden.

Bioverfügbarkeit:

Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen am Hund.

Für die BV-Untersuchungen wurde eine Gruppe von sechs Beagle-Hunden eingesetzt. Die Applikation der Prüfpräparate erfolgte oral mittels Schlundsonde am nüchternen Tier. Den Tieren wird zu definierten Zeitpunkten Blut aus der Vena saphena entnommen und in entsprechenden Kunststoffröhrchen mit EDTA-Zusatz gesammelt. Die Blutproben werden bis zur Bestimmung bei -18°C gelagert. Die Bestimmung des Cyclosporins erfolgt im Vollblut mittels Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassay (FPIA).

Die Flächen unter den Kurven (AUC), bei denen die Blutarzneistoffkonzentration gegen die Zeit aufgetragen wird, wurden nach der Trapezregel berechnet. Die durchschnittlichen AUC-Werte von erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind in der folgenden Tabelle im Vergleich zu den im Handel befindlichen Präparaten Cyclosporin Trinklösung und Cyclosporin Kapseln (Sandimmun[®]), die in gleicher Weise, bei gleicher Dosierung mit den gleichen Hunden ermittelt wurden, dargestellt.

<u>Beispiele</u>	<u>AUC (0-12 h) ng/ml</u>
Beispiel 2	9035 ± 2134
Beispiel 3	7859 ± 1512
Beispiel 4	7552 ± 1194
Beispiel 5	8228 ± 857

Cyclosporin Trinklösung	7980 \pm 1320
Cyclosporin Kapseln	8098 \pm 1504

Wie die vorstehenden Versuche zur Bioverfügbarkeit zeigen, ist es mit den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen möglich den Wirkstoff Cyclosporin in einer solchen Form oral zur Verfügung zu stellen, daß dessen Bioverfügbarkeit mindestens den bislang bekannten Zubereitungen entspricht.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung enthaltend
 - (a) ein Cyclosporin als Wirkstoff und
 - (b) einen Alkylenpolyether oder -ester entweder allein oder in jeder beliebigen Mischung als Trägerstoff, wobei der HLB-Wert der eingesetzten Komponente (b) mindestens 10 ist.
2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, weiterhin enthaltend (c) ein Alkylenpolyol, ein Alkylenglykol, ein Polyalkylenglykol, einen Alkyldi- oder Teilether eines niedermolekularen Mono- oder Polyoxyalkandiol und/oder ein pflanzliches Öl oder dessen hydriertes oder hydrolysiertes Produkt entweder alleine oder in beliebigen Mischungen.
3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2 in der die jeweiligen Komponenten (a), (b) bzw. (c) in folgenden Gewichtsverhältnissen vorhanden sind: 1 : 1 - 50 : 0,5 - 20, bevorzugt 1 : 5 - 10 : 1 - 10, insbesondere 1 : 5 : 1.
4. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in der die Komponente (b) aus gesättigten polyglykolisierten Glyceriden ausgewählt ist.
5. Pharmazeutische Zubereitung nach dem vorhergehenden Anspruch 4, in der die Komponente (b) aus den Geluciren Gelucir^R 35/10, 44/14, 42/12, 50/13, 53/10 und beliebigen Mischungen davon ausgewählt ist.
6. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 2, in der die zusätzliche Komponente (c) aus Glycerin, Propylenglykol, PEG mit MG bis etwa 600, Transcutol und Ricinusöl ausgewählt ist.

7. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Form einer Hartgelatine kapseln oder in Form einer Tablette.

8. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffkonzentration 20 bis 200 mg, bevorzugt 50 oder 100 mg pro Dosisseinheit beträgt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 94/01228

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 5 A61K37/02 A61K47/14 A61K9/20 A61K9/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	'Rote Liste 1992', BUNDESVERBAND DER PHARMAZEUTISCHE INDUSTRIE E.V., FRANKFURT DE	1-4,6-8
Y	"Sandimmun kapseln" see page 50078	5
X	CH,A,641 356 (SANDOZ AG) 29 February 1984 see page 4, left column, line 63 - right column, line 6 see page 5, right column; example 1	1-4,7,8
X	EP,A,0 365 044 (SANDOZ AG) 25 April 1990 see page 8; example 2	1-4
Y	FR,A,2 642 650 (SANDOZ AG) 10 August 1990 cited in the application see page 1, line 1 - line 3 see page 18, line 27 - page 20, line 6	5

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- * "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * "E" earlier document but published on or after the international filing date
- * "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- * "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- * "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- * "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 August 1994

Date of mailing of the international search report

15. 08. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentsaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inter. nat. Application No

PCT/EP 94/01228

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CH-A-641356	29-02-84	NONE	
EP-A-0365044	25-04-90	AU-B- 581010	09-02-89
		AU-A- 4563185	06-02-86
		DE-A- 3526545	13-02-86
		EP-A, B 0170623	05-02-86
		JP-A- 61043120	01-03-86
FR-A-2642650	10-08-90	AU-B- 630413	29-10-92
		AU-A- 4925290	16-08-90
		BE-A- 1003009	22-10-91
		CA-A- 2009533	09-08-90
		CH-A- 679277	31-01-92
		DE-A- 4003844	16-08-90
		GB-A, B 2230440	24-10-90
		JP-A- 2235817	18-09-90
		LU-A- 87675	08-10-91
		NL-A- 9000299	03-09-90
		SE-A- 9000441	08-08-91

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	FR,A,2 642 650 (SANDOZ AG) 10. August 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 1, Zeile 1 - Zeile 3 siehe Seite 18, Zeile 27 - Seite 20, Zeile 6 -----	5

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/01228

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
CH-A-641356	29-02-84	KEINE	
EP-A-0365044	25-04-90	AU-B- 581010	09-02-89
		AU-A- 4563185	06-02-86
		DE-A- 3526545	13-02-86
		EP-A, B 0170623	05-02-86
		JP-A- 61043120	01-03-86
FR-A-2642650	10-08-90	AU-B- 630413	29-10-92
		AU-A- 4925290	16-08-90
		BE-A- 1003009	22-10-91
		CA-A- 2009533	09-08-90
		CH-A- 679277	31-01-92
		DE-A- 4003844	16-08-90
		GB-A, B 2230440	24-10-90
		JP-A- 2235817	18-09-90
		LU-A- 87675	08-10-91
		NL-A- 9000299	03-09-90
		SE-A- 9000441	08-08-91